

ANTISPASMODIC

Publication number: JP63222152 (A)

Publication date: 1988-09-16

Inventor(s): EDOWAADO AARU BIIDORU; DEBITSUTO UEIN
ROBAATOSON *

Applicant(s): LILLY CO ELI *

Classification:






- International: A61K31/165; A61K31/275; A61K31/415; A61P25/08;
C07C231/00; C07C231/02; C07C231/06; C07C231/12;
C07C233/12; C07C233/64; C07C233/65; C07C233/75;
C07C235/56; C07C237/40; C07C239/00; C07C255/58;
C07C313/00; C07C315/02; C07C317/00; C07C317/44;
C07C323/62; C07C67/00; C07D233/61; C07D521/00;
A61K31/165; A61K31/275; A61K31/415; A61P25/08;
C07C231/00; C07C233/00; C07C235/00; C07C237/00;
C07C239/00; C07C255/00; C07C313/00; C07C315/00;
C07C317/00; C07C323/00; C07C67/00; C07D233/00;
C07D521/00; (IPC1-7): A61K31/165; A61K31/275; A61K31/415;
C07C102/00; C07C103/76; C07C121/50; C07C125/64;
C07C147/107; C07C147/14; C07C149/41; C07D233/61

- European: C07C121/50B5B; C07C233/65; C07D231/12; C07D233/56;
C07D249/06

Application number: JP19860036456 19860217

Priority number(s): US19870016047 19870218

Also published as:

 EP0279633 (A2)
 EP0279633 (A3)
 EP0279633 (B1)
 ZA8801036 (A)
 US4835181 (A)

[more >>](#)

Abstract not available for JP 63222152 (A)

Abstract of corresponding document: EP 0279633 (A2)

This invention provides certain 4-substituted benzamide derivatives, their pharmaceutical formulations, and their use as anticonvulsant agents.

.....
Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

⑤ 日本国特許庁 (J P)

⑥ 特許出願公開

⑦ 公開特許公報 (A)

昭63-222152

⑧ Int. Cl.

識別記号

庁内整理番号

⑨ 公開 昭和63年(1983)9月16日

C 07 C 103/76
A 61 K 31/185
31/275
31/419

A A F

E-7419-4H

⑩ 審査請求 未請求 請求項の数 10 (全11頁)

⑪ 発明の名称 抗癌薬剤

⑫ 特 願 昭63-36466

⑬ 出 願 昭63(1968)2月17日

優先権主張 ⑭ 1967年2月18日 ⑮ 米国 (U S) ⑯ 010047

⑰ 発 明 者 エドワード・アール・ アメリカ合衆国インディアナ46254、インディアナポリ
ビードル ス、ジャージーロック・ドライブ 4119番
⑱ 発 明 者 デビッド・ウエイ アメリカ合衆国インディアナ46142、グリーンウッド、ナ
ン・ロバートソン シバー17、ウツマイル・サウス720番
⑲ 出 願 人 イーライ・ワグナー・ア アメリカ合衆国46235インディアナ州 インディアナポリ
ンド・カンパニー ス市、ワグナー・コーポレート・センター (番地の表示は
し)
⑳ 代 理 人 弁護士 青 山 藤 外1名
最右頁に続く

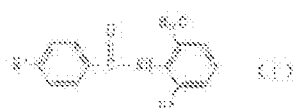
明 細 書

(1) 発明の名称

抗癌薬剤

(2) 発明者の氏名

(3) 式(1):



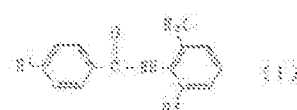
(式中、R¹はヒドロキシル、C₁-C₄アルキル、-S(O)₂-C₁-C₄アルキル(ここで、SはS₂-2)、トリフルオロメチル、C₁-C₄アルキル、アリール、フェニル、1級アミド、1-イミダゾール、または-NR⁵R⁶(ここでR⁵は酸素またはC₁-C₄アルキルでありR⁶はC₁-C₄アルキルである)、R²はメチル、メトキシ、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、またはクロロを意味)

R³は芳香族化合物またはその塩と塩基または緩衝剤とを含有する緩衝組成物。

R⁴は酸素であるとき、R⁴はメチルまたはエチル、R⁴はメチルに限定される式(1)の化合物を含有する第1項記載の組成物。

S、緩衝剤が-N-(2,3-ジメチルフェニル)-1-(ヒドロキシル)ペンタアミドまたはその同字列に許容し得る塩である第1項記載の組成物。

(4) 式(1):



(式中、R¹はヒドロキシル、C₁-C₄アルキル(ここで、SはS₂-2)、トリフルオロメチル、1級アミド、フェニル、アリール、1-イミダゾール、または-NR⁵R⁶(ここでR⁵は酸素またはC₁-C₄アルキルであり、R⁶はC₁-C₄アルキルである)、R²はメチル、メトキシ、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、またはクロロを意味)

で示される化合物またはその塩

8. R^* が水素であるとき、 R^* はメチルまたはエチル、 R^* はメチルに限定される第1項記載の式(1)で示される化合物。

9. R^* がメチルである第1項記載の式(1)で示される化合物。

10. N -(4-メチルフェニル)- N -(3,5-ジメチルフェニル)ベンズアミドまたはその薬学的に許容し得る塩。

11. N -(4-メチルフェニル)- N -(3,5-ジメチルフェニル)ベンズアミドまたはその薬学的に許容し得る塩。

12. N -(4-メチルフェニル)- N -(3,5-ジメチルフェニル)ベンズアミドまたはその薬学的に許容し得る塩。

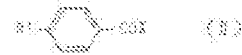
13. 第4-5項のいずれかに記載の式(1)で示される化合物の製造方法であって、

(a)式(2)：



(式中、 R^* は第1項記載の式(1)の定義に従う)

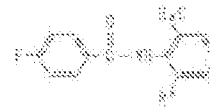
で示されるアミン化合物を、式(3)：



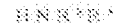
(式中、 R は第1項記載の式(1)の定義に従い、 X は鹼基を表す)

で示されるベンゾイル化合物でアミノ基として式(1)の化合物を得るか、または

(b)式：



(式中、 R^* は第1項記載の式(1)の定義に従う)で示されるイソシアヌレート化合物と、式：



による方法。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、新規な抗腫瘍性物質、抗癌剤、およびヒトがん患者の治療に有効な治療剤に関するものである。

従来の技術と問題点

アメリカ国内の市場に出回っている数種類の抗腫瘍剤は、てんかん患者の脳ローブに對してのみ、有意な発作の軽減をもたらすにすぎない。しかし、抗腫瘍剤と共に、特に肺がん、肝臓がん、膵臓がん、胃癌に對する効果を認める場合、抗腫瘍剤、腸胃の癌形成、リンパ腫、骨大骨芽細胞性癌、肝がん、腎臓癌、乳癌および胎生奇形等の癌性腫瘍が出現することがある。その癌形成が軽度な腫瘍から癌(悪性不殖性癌)に起因するものに對するこれらの薬の副作用は、市場化されている抗腫瘍剤の大部分が、極めて低い治療率しか示さないことから、特に厄介な問題である。例えば、最も広範に用いられている抗腫瘍剤であるフェニ

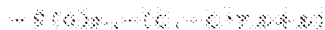
(式中、 R^* および R^* は第1項記載の式(1)の定義に従う)

で示されるアミンまたは1,2-イミダゾール環とを連結された構造で置き換えて R^* が第1項記載の式(1)の化合物を得るか、

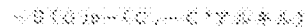
(c) R^* がシアノ基である第1項記載の式(1)の化合物を選択的還元反応して脱炭素化し、 R^* がアミノメチル基である式(1)の化合物を得るか、

(d) R^* がシアノ基であって、 R^* が第1項記載の意味を有するものである式(1)の化合物を加水分解して R^* が一般アミド基である第1項記載の化合物を得るか、あるいは、

(e) R^* が式：



で示される基、 R^* が第1項記載の意味を有する式(1)の化合物を酸化し、 R^* が式：



(式中、 n は1または2を表す)

で示される基である式(1)の化合物を得ることか

の化合物(即ち、一般式(1)においてR'がHである化合物以外のもの)を以てR'がHで存在するイミダゾールまたはアミンと反応させることにより得ることもできる。通常この反応は、好ましくはジメチルスルホキシドやテトラヒドロフランの様な非反応性溶媒の存在下で、大過剰量のアミンとアルコキシ中間体と反応させることにより行なう。通常、反応した反応混合物で約10分〜15分間において反応を行なう。15分間の好適な反応温度では、通常、約15分間以内に反応が終了する。

本発明の他の化合物も同様の化合物から得られる。例えば、本発明のニトリル化合物(1、R' = H、N)を縮合還元することによって対応するアミノアルコール(1、R' = H、NでR、...)に還元する。一般にこの反応は、ニトリルをテトラヒドロフランの様な非反応性の溶媒中、またはテトラヒドロフラン/水の様な溶媒の存在下、還元剤の存在が消失されるまで還元することによって行なわれる。

メトキシ誘導体を通常のメチル化法に付すことにより調製される。好ましい方法は、貴金属(1)に記載の如く、酸化メチレン等の非反応性溶媒中で三酸化ホウ素を用いることを含む。

式(1)および式(2)で示される中間体、並びにその他の必要な試薬は市販品から入手可能であるが、当分野で熟知のものであるか、あるいは、文献記載の方法によって調製することができる。

式(1)で示されるγ-置換ベンゾアミド類は既知の誘導体であり、糖口、糖基類、糖皮、糖下、糖室内、腸内腔または鼻孔内腔、糖々の授乳経路で、通常、医薬組成物の形で投与される。本発明化合物が経口投与等に有効であるということとは特等すべき特徴である。従って、本発明は、式(1)の(α/β)の約10倍(α/β)の式(1)で示されるγ-ベンゾアミドまたはその薬学的に許容し得る鹽付加塩、薬学的に許容し得る固体と共に含有する医薬組成物を包含するものである。

本発明の組成物を調製するには、通常、活性成分を固体と混合するか、固体で溶解するか、また

同様に、ニトリルの加水分解によって本発明の対応する一般アミド化合物(1、R' = H、NでO)を得る。この操作を行なうのに好ましい方法には、ニトリルを、3〜4等量の無水酸(例えば水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム等)のアルコール性溶液中で加熱溶解することを含む。好適なアルコールである1-プロpanolを用いると、反応は通常約1時間で行なう。

本発明のγ-置換誘導体および中間体(R' = H)を、メタノール中過酸化水素、水での酸化メチレン中γ-クロロ過安息香酸(MでR、N)、あるいは酸性アルコール中アルカリ金属の過安息香酸の様な強酸な酸化剤で処理することによって対応するα-β-ケトン(α = 2)に酸化することができる。対応するα-β-ケトン(α = 2)は、チオエタールスルホキシド化合物や酢酸中過酸化水素または2,2-アゾビス(2-アミノメチレン)のγ-クロロ過安息香酸の様な強い酸化剤で処理することによって調製される。

ヒドロキシ化合物(1、R = OH)は、対応する

はカプセルの形の固体に封入するかあるいは、錠(タブレット)、錠その他の形態に変換する。但し必要に応じて、それは錠剤、片剤または液体剤等であって活性成分に対する賦形剤、賦形剤または溶媒として作用するものである。この様に、本発明の組成物は、錠剤、丸剤、粉剤、ロゼット、チン錠(tablet)、カプセル、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、煎剤、シロップ剤、エマルジョン剤(固体または液体性質)、散剤等(例えば10重量%までの活性化合物を含有するもの)、ゼラチン軟カプセルおよびゼラチン製マブセル、経腸、経腸経腸経腸に経腸経腸経腸等の形態をとる。

適当な賦形剤および希釈剤の例には、乳糖、デキストロース、スクラール、グルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアガム、りん酸カルシウム、アルギネート、トタガレート、ゼラチン、ケイ酸サルフェース、無水ゼラチン、ポリドニルポリドリン、グルコース、水、シロップ、メチルセルロース、オキシ安息香酸メチルおよびオキ

シアン酸塩プロピル、タルタ、ステアリン酸マグネシウムおよび脂肪酸が含まれる。また、製剤には溶解剤、分散剤、乳化剤および懸濁化剤、初級剤、安定剤またはフレーバー等を添加してもよい。本発明の組成物は、通常に投与した後に排泄成分を排泄し、特種的にまたは経口して排泄する様に製剤化することができる。

この組成物は各投与形態中に活性成分が約0.1〜500mg、より一般的には約1〜300mg含有される様に、一用投与形態に製剤化することが好ましい。"一回投与剤"という語句は、ヒト対象または他の哺乳類に対して適切な単一の投与の、特種的に設定した一つの投与単位であって、所望の治療効果を奏す為予め決定された許容量の活性成分と、所望の製剤用組成とを含有する製剤剤を指す。

この活性化合物の広範囲な用途で有効である。例えば、日当たりの過剰症は、片頭痛から過剰症、約1〜500mg/kgの範囲内となる。ヒト成人に対する治療時には、約1〜50mg/kgの範囲を

一回または分割して投与するといふ。しかしながら、実際は投与される化合物の量は、治療性、過剰と投与性化合物、投与される投与形態、個々の患者の年齢、体重および病状の程度、および患者の既往の薬剤投与を含む関連の状況に照らし、医師が決定するものであるといふことは理解されるであらう。

以下に実施例を挙げ、本発明の範囲および活性化合物の製造方法並びに治療剤の製剤法を更に詳しく説明する。以下の実施例は単なる例示にすぎず、所与なる意味においても本発明の範囲を制限するものではない。

実施例1 (S-1R, S-2Rメチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

S-トリフルオロメチルベンゾイルクロリドと2.5gのナトリウムのナフタレン溶液、2.6-ジメチルアニリン1.4、5gとトリメチルゲイン1.5、7.4gをナトリウムナフタレン溶液に加え、反応混合物を室温で一晩攪拌し、冷却し、濾過した、濾液を減圧蒸留し、残留物をクエンチン酸に添加し、

メーゼルベンズアミド

収率83%, mp. 158-159℃

元素分析(C, H, N, Oとして)

	Calc.	Found
計算値	86.56, 5.69, 7.15, 1.60	
実測値	86.47, 5.69, 7.15, 1.60	

実施例4 N-(2,4-ジメチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

収率84%, mp. 158-159℃

元素分析(C, H, N, Oとして)

	Calc.	Found
計算値	75.27, 6.71, 5.48	
実測値	75.10, 6.58, 5.49	

実施例5 N-(2,4-ジメチルフェニル)-4-(メチルチオ)ベンズアミド

収率76%, mp. 153-154℃

元素分析(C, H, N, Sとして)

	Calc.	Found
計算値	76.81, 6.31, 5.16, 11.83	
実測値	76.58, 6.48, 5.16, 11.83	

て1.5g溶解。1.5gが酸化ナトリウム、水、および触媒量ナトリウム溶液で順次攪拌し、硫酸ナトリウムで処理し、濾過し、減圧蒸留した。メタノールから再結晶して所望の活性成分を回収した。収率85%, mp. 158-159℃

元素分析(C, H, N, P, S, Oとして)

	Calc.	Found
計算値	83.32, 4.81, 4.78	
実測値	83.52, 4.87, 4.88	

実施例1の方法に従い、過剰な置換ベンゾイルクロリドを使用して以下のベンズアミドを製造した。

実施例2 4-シアノ-N-(2,4-ジメチルフェニル)ベンズアミド

収率87%, mp. 158-159℃

元素分析(C, H, N, Oとして)

	Calc.	Found
計算値	76.78, 5.84, 11.19	
実測値	76.84, 5.88, 11.11	

実施例3 N-(2,4-ジメチルフェニル)-

実施例8. 4-((ジメチルアミノ)-N-(2,6-ジメチルフェニル)ペンズアミド

A. 4-((2,6-ジメチルフェニル)-N-アミドペンズアミド

副産物の化合物は実施例1の方法に従って4-アミドペンズアミドから得られた。収率83%で得られた。α,β,13.40-13.61℃

元素分析値(C, H, N, Oとして)

計算値	7.6	9.6	5	2.6	5	7.8
実測値	7.5 <td>9.5 <td>5 <td>2.5 <td>5 <td>7.8</td> </td></td></td></td>	9.5 <td>5 <td>2.5 <td>5 <td>7.8</td> </td></td></td>	5 <td>2.5 <td>5 <td>7.8</td> </td></td>	2.5 <td>5 <td>7.8</td> </td>	5 <td>7.8</td>	7.8

B. 4-((ジメチルアミノ)-N-(2,6-ジメチルフェニル)ペンズアミド

N-(2,6-ジメチルフェニル)-4-フルオロペンズアミド1.5gを反応/高温ボンベ内でジメチルホルムアミドに溶かし、無水ジメチルアミン3.5gを加え、反応容器を密封し、150℃で1.5時間加熱した。ボンベを冷却し内容物を水中に追加した。混合物をクロロホルムで抽出した。有機層を水、および飽和食塩水で洗浄

し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧蒸留した。得られた残留物をメタノール/水から結晶化して、原料の化合物を収率85%で得た。α,β,13.15-13.37℃

元素分析値(C, H, N, Oとして)

計算値	7.6	9.9	7	5.1	1.6	5.2
実測値 <td>7.5 <td>9.8 <th>7</th> <td>5.2</td> <td>1.5</td> <td>5.1</td> </td></td>	7.5 <td>9.8 <th>7</th> <td>5.2</td> <td>1.5</td> <td>5.1</td> </td>	9.8 <th>7</th> <td>5.2</td> <td>1.5</td> <td>5.1</td>	7	5.2	1.5	5.1

実施例9の方法に従い、適量のアミドを使用して以下の化合物を製造した。

実施例1. 4-((2,6-ジメチルフェニル)-N-(エチルアミノ)ペンズアミド

収率86%, α,β,14.5-14.7℃

元素分析値(C, H, N, Oとして)

計算値	7.6	9.9	7	5.1	1.6	5.4
実測値 <td>7.5 <td>9.8 <th>7</th> <td>5.7</td> <td>1.6</td> <td>5.4</td> </td></td>	7.5 <td>9.8 <th>7</th> <td>5.7</td> <td>1.6</td> <td>5.4</td> </td>	9.8 <th>7</th> <td>5.7</td> <td>1.6</td> <td>5.4</td>	7	5.7	1.6	5.4

実施例10. N-(2,6-ジメチルフェニル)-4-((メチルアミノ)ペンズアミド

収率35%, α,β,18.3-18.4℃

元素分析値(C, H, N, Oとして)

計算値	7.6	9.6	7	1.3	1.1	9.1
実測値 <td>7.5 <td>9.5 <th>7</th> <td>1.2</td> <td>1.0</td> <td>9.0</td> </td></td>	7.5 <td>9.5 <th>7</th> <td>1.2</td> <td>1.0</td> <td>9.0</td> </td>	9.5 <th>7</th> <td>1.2</td> <td>1.0</td> <td>9.0</td>	7	1.2	1.0	9.0

実施例11. 4-((2,6-ジメチルフェニル)-N-(フルオロペンズアミド)ペンズアミド

収率83%, α,β,15.9-16.5℃

元素分析値(C, H, N, Oとして)

計算値	7.6	9.8	8	1.2	2	4.8
実測値 <td>7.5 <td>9.7 <th>7</th> <td>1.1</td> <td>2</td> <td>4.7</td> </td></td>	7.5 <td>9.7 <th>7</th> <td>1.1</td> <td>2</td> <td>4.7</td> </td>	9.7 <th>7</th> <td>1.1</td> <td>2</td> <td>4.7</td>	7	1.1	2	4.7

実施例12. 4-((2,6-ジメチルフェニル)-N-(1,3-ビス(4-メチルフェニル)-2-イル)ペンズアミド塩酸塩

イミダゾール3.5gを少量のジメチルホルムアミドに溶かし、ジメチルホルムアミド中の油状の0.5%水酸化ナトリウム(1.8)gの溶液を加えた。少量のジメチルホルムアミドに入れたN-(2,6-ジメチルフェニル)-4-フルオロペンズアミド1.5gを反応混合物に加えた。この反応

混合物を1.00℃で1.8時間加熱し、冷却して水に追加した。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層の含水を飽和食塩水で洗浄し、無水マグネシウムで乾燥し、減圧蒸留した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル/ヘキサンのグラジエントで蒸留した。蒸留した部分の合計を減圧減圧下に蒸留した。残留物のエタノール中溶液にガス状塩酸を加えると塩酸塩が生成した。回収した生成物をエタノール/エーテルから結晶化するににより、原料の生成物を得た。収率82%, α,β,25.2-25.4℃

元素分析値(C, H, N, O・HClとして)

計算値	6.9	9.6	5	5.3	1.2	8.2
実測値 <td>6.2 <td>7.2 <th>5</th> <td>5.3</td> <td>1.2</td> <td>8.7</td> </td></td>	6.2 <td>7.2 <th>5</th> <td>5.3</td> <td>1.2</td> <td>8.7</td> </td>	7.2 <th>5</th> <td>5.3</td> <td>1.2</td> <td>8.7</td>	5	5.3	1.2	8.7

実施例13. 4-((アミノフェニル)-N-(2,6-ジメチルフェニル)ペンズアミド塩酸塩

4-シアノ-N-(2,6-ジメチルフェニル)ペンズアミド1.0gをナトリウムとDMSO(100ml)に溶かし、5%水溶液で乾燥し、α,β,21

で反応後の水素が取り込まれるまで被膜成長した、被膜を除去し、溶液を減圧蒸留して反応物質を得た。この反応物質をシリムゲルコロイドグラフトーにかけ、塩化メチレン中メタノールでグラフトエントを解した。適切な部分を合わせて減圧蒸留し、反応物質を得た。この反応物質をエタノールに溶かし、熱気乾燥ガスで吹さらすと塩酸塩が生成した。最後に、塩酸塩をメタノールから結晶化して高純度の反応物を得た。収率81%。x.p. 27.7-27.9で

元素分析値(C, H, N, O, HClとして)

	C	H	N
計算値	66.69, 6.6, 6.69, 9.68		
実測値	66.6, 6.6, 6.6, 9.6		

高純度1.3. N-(2,6-ジメチルフェニル)-4-ヒドロキシベンゾイルベンズアミド

4-ヒドロキシ-N-(2,6-ジメチルフェニル)ベンズアミド1.0gを濃塩酸に溶解した後酸化ナトリウム3.6gをエタノール中でスラリーにした。均質な混合物を濃塩酸溶液に添加し、クロロホルム

を約20ml/ヘキサゴンから結晶化して高純度の高純度の反応物を得た。収率88%。x.p. 144-145で

元素分析値(C, H, N, O, HClとして)

	C	H	N
計算値	68.87, 6.7, 6.7, 6.7		
実測値	68.7, 6.7, 6.7, 6.7		

高純度1.4. N-(2,6-ジメチルフェニル)-4-ヒドロキシベンズアミド

メチルチオベンズアミド7gと4-クロロベンズアミド1.0gを用い、高純度1.3と同様にして高純度の反応物を得た。収率84%。x.p. 154-155, 5で

元素分析値(C, H, N, O, Sとして)

	C	H	N
計算値	63.34, 5.5, 5.5, 4.5		
実測値	63.3, 5.5, 5.5, 4.5		

高純度1.5. N-(2,6-ジメチルフェニル)-4-ヒドロキシベンズアミド

N-(2,6-ジメチルフェニル)-4-メトキシ

で抽出した。高純度および水層のいずれにも高純度の物質を生成して回収し、メタノールから結晶化することによって高純度の生成物を得た。収率83%。x.p. 346-348で

元素分析値(C, H, N, Oとして)

	C	H	N
計算値	71.62, 6.2, 6.2, 6.2		
実測値	71.6, 6.2, 6.2, 6.2		

高純度1.3. N-(2,6-ジメチルフェニル)-4-ヒドロキシベンズアミド

N-(2,6-ジメチルフェニル)-4-ヒドロキシベンズアミド1.0gを濃塩酸のクロロホルムに溶かし、90℃に加熱した。クロロホルムを4-クロロベンズアミド1.0gで置換した。反応混合物を濃塩酸で1時間加熱し、反応混合物を水、水、濃塩酸水で洗浄し、濃塩酸トリウムで乾燥し、減圧蒸留した。得られた反応物質をシリカゲルコロイドグラフトーにかけ、ヘキサゴンから結晶エタノールで抽出した。適切な部分を合わせて高純度を減圧下に蒸留し、得られた反応物

クロロホルム1.0g、4-クロロベンズアミド1.0gを濃塩酸のクロロホルムに溶かし、90℃に加熱した。1.5時間加熱した。反応混合物を濃塩酸で1時間加熱し、反応混合物を水、水、濃塩酸水で洗浄し、濃塩酸トリウムで乾燥し、減圧蒸留した。得られた反応物質をシリカゲルコロイドグラフトーにかけ、ヘキサゴンから結晶エタノールで抽出した。適切な部分を合わせて高純度を減圧下に蒸留し、得られた反応物

元素分析値(C, H, N, O, Sとして)

	C	H	N
計算値	74.67, 6.7, 6.7, 6.7		
実測値	74.6, 6.7, 6.7, 6.7		

以下の高純度は、高純度の反応物として高純度の高純度の反応物またはその高純度の反応物に高純度の反応物を使用するものである。

高純度1.5.

以下の高純度は、高純度の反応物として高純度の反応物を使用するものである。

高純度(高純度)

N-〔2,6-ジメチルフェニル〕

ニトロベンズアミド	2.5g
塩酸ゲンブロン	2.0g
スチアリン酸マグネシウム	1.0

上記の成分を混合し、ステンレス製カプセルに内容量400mgで充填する。

〔実施例17〕 以下の成分を使用して錠剤を製造する。

含有量〔mg/錠〕

N-〔2,6-ジメチルフェニル〕N-〔2,6-ジメチルフェニル〕ベンズアミド	2.5g
最終セルローズ	4.0g
乳糖二水化ケイ素	1.0
ステアリン酸	0.5

上記の成分を混合し、8.0mmφの錠剤に打錠する。

〔実施例18〕

以下の成分を含む錠剤のアプロール錠剤を製造する。

(1) 0.5mgの錠剤として

セルロースシメチルゲンブロン	5.0
ナトリウム	5.0
スチアリン酸マグネシウム	0.5
タルク	1.0
計	11.0g

活性成分、ゲンブロンおよびセルローズを含むメッシュのり、0.5mgの(アメリカ産薬品)に選んで成分を含む。得られた粉体とポリビニルピロリドン粉末を混合し、次いで1.5メッシュのり、0.5mgのりを通す。こうして調製した錠剤を0.5mmφで充填し、1.5メッシュのり、0.5mgのりを通す。この錠剤は、含有量0.5mgのり、0.5mgのりを通して得られた粉末をシメチルゲンブロン、ナトリウム、スチアリン酸マグネシウムおよびタルクを加え、混合した後、打錠機にかけて1.0mmφの錠剤を得る。

〔実施例19〕

0.5mgの錠剤を含む錠剤を下記の如くにして製造する。

含有量

N-〔2,6-ジメチルフェニル〕	2.5g
N-〔2,6-ジメチルフェニル〕ベンズアミド	0.1g
ニトロベンズアミド	2.4.7g
プロベント22(タロファアル)	
ステアリン酸	7.0.4g

〔注〕 活性成分をメタノールに溶解し、この溶液をプロベント22の一部に加えて0.5mgに添加し、水溶液に移す。然し、溶液をメタノールに溶解し、プロベント22の成分で希釈する。次にバルブ式を管に切り替える。

〔実施例20〕

活性成分0.5mgを含む錠剤を下記の如くにして製造する。

含有量〔mg〕

N-〔2,6-ジメチルフェニル〕	2.5g
N-〔2,6-ジメチルフェニル〕ベンズアミド	0.1g
ゲンブロン	4.0g
最終セルローズ	0.5g
ポリビニルピロリドン	

含有量〔mg〕

N-〔2,6-ジメチルフェニル〕	2.5g
ベンズアミド・最終錠	0.1g
ゲンブロン	0.5g
最終セルローズ	0.5g
スチアリン酸マグネシウム	2.0g
計	5.6g

〔注〕 活性成分、セルローズ、ゲンブロンおよびスチアリン酸マグネシウムを混合し、0.5mgのり、0.5mgのりを通して、内容量0.5mgでステンレス製カプセルに充填する。

〔実施例21〕

活性成分0.5mgを含む錠剤を下記の如くにして製造する。

N-〔2,6-ジメチルフェニル〕	2.5g
N-〔2,6-ジメチルフェニル〕ベンズアミド	0.1g
ベンズアミド	2.4.7g

〔注〕 活性成分のポリビニルピロリドンを加えて計0.5mgとする。

〔注〕 活性成分0.5mgを含む錠剤を下記の如くにして製造する。

第1頁の続き

⑤(No. C) *	識別記号	所内整理番号
C 87 〇 192/88	3 2 1	C-7327-4H
171/88		8786-4H
125/88		7138-4H
147/187		N-7138-4H
147/18		7138-4H
148/41	1 0 3	7824-4C
C 87 〇 233/51		